

# Gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarda TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ ve IL6'nın neonatal sepsisin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rolünü incelemeye yönelik çalışma

Arijit Bhowmik<sup>1</sup> , Moumita Samanta<sup>2</sup> , Avijit Hazra<sup>3</sup> , Avranil Goswami<sup>4</sup> ,  
Somosri Ray<sup>1</sup> , Tapas Kumar Sabui<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Kalküta Tıp Fakültesi ve Hastanesi, Pediatrik Tıp Anabilim Dalı, Neonatoloji Bölümü, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan

<sup>2</sup>N.R.S. Tıp Fakültesi, Pediatrik Tıp Anabilim Dalı, Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan

<sup>3</sup>Yüksek Lisans Tıbbi Eğitim ve Araştırma Enstitüsü ve Seth Sukhlal Karnani Memorial Hastanesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan

<sup>4</sup>Kalküta Tıp Fakültesi, Pediatrik Tıp Anabilim Dalı, Hasta Yenidoğan Bakım Ünitesi, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan

<sup>5</sup>R.G. Kar Tıp Fakültesi, Pediatrik Tıp Anabilim Dalı, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan

## Özet

**Amaç:** Neonatal sepsis tanısı koymak için mevcut olan kabul görmüş bir tanı testi bulunmamaktadır. Bu bakımdan tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) ve interlökin 6 (IL6), yakın tarihli bazı çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar sergilemiştir; fakat bunların neonatal sepsis tanısı ve prognozundaki rolleri henüz kesinleşmemiştir. Çalışmamızda, bu biyobelirteçlerin neonatal sepsisteki tanılama ve prognostik kapasitelerini tespit etmeye çalıştık.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışmada, tanılama kriterlerini karşılayan 3 sitokin için neonatal sepsis tanısında amaçlı örnekleme ile kan örnekleri alınmış ve bulunan değerler normal sağlıklı yenidoğanlar ile karşılaştırılmıştır. Her bir sitokin, en az %70 duyarlılık ve özgüllük ile neonatal sepsis tespit edip edemeyeceklerini belirlemek için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Aynı esnada, hastalık şiddeti ve mortalitesi bakımından prognostik değerleri de değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yirmi normal yenidoğan arasında TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6'nın ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri sırasıyla 39.7 $\pm$ 21.5 pg/ml, 34.6 $\pm$ 20.9 pg/ml ve 44.4 $\pm$ 33.0 pg/ml idi. Sepsis grubunda (n=40) bu değerler sırasıyla 69.6 $\pm$ 26.0 pg/ml, 57.7 $\pm$ 29.0 pg/ml ve 204.6 $\pm$ 169.2 pg/ml bulundu. Tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Eğri altındaki alan için 0.899 değeri ve 61.8 pg/ml'lik eşik değer dikkate alındığında, IL6 neonatal sepsisi %80 duyarlılık (%95 güven aralığı 64.4 ila 90.9) ve %85 özgüllük (%95 güven aralığı 62.1 ila 96.8) ile tespit edebildi. Bu sonuç, diğer iki biyobelirteçten daha iyiydi.

**Sonuç:** IL6, neonatal sepsis için iyi bir tanılama aracı olarak düşünülebilir. Biyobelirteçlerin hiçbiri neonatal sepsisi tahmin edemedi.

**Anahtar sözcükler:** İnterlökin 1 beta (IL1 $\beta$ ), interlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ), neonatal sepsis, sepsis prognozu.

**Abstract:** Study to evaluate the role of TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6 in diagnosis and severity assessment of neonatal sepsis among term, appropriate for gestational age newborns

**Objective:** There is no established diagnostic test available to diagnose neonatal sepsis. Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) and interleukin 6 (IL6) showed some promising results in some recent studies in this respect, but their roles in diagnosis and prognosis of neonatal sepsis are not yet conclusive. In this study, we have tried to identify diagnostic and prognostic ability of these biomarkers in neonatal sepsis.

**Methods:** In this cross-sectional study, blood sample for 3 cytokines were collected at diagnosis of neonatal sepsis fulfilling diagnostic criteria by purposive sampling and values were compared with normal healthy newborns. Each of the cytokines was evaluated separately to identify, whether they can detect neonatal sepsis with at least 70% sensitivity and specificity. At the same time, their prognostic values were also evaluated in terms of disease severity and mortality.

**Results:** Among twenty normal newborns, standard deviation values of TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  and IL6 were 39.7 $\pm$ 21.5 pg/ml, 34.6 $\pm$ 20.9 pg/ml and 44.4 $\pm$ 33.0 pg/ml, respectively. In sepsis group (n=40), these values were 69.6 $\pm$ 26.0 pg/ml, 57.7 $\pm$ 29.0 pg/ml and 204.6 $\pm$ 169.2 pg/ml, respectively. All these differences were statistically significant (p<0.05). IL6 was able to diagnose neonatal sepsis with 80% (95%CI 64.4 to 90.9) sensitivity and 85% (95% CI 62.1 to 96.8) specificity considering a cut off value of 61.8 pg/ml with area under the curve 0.899. This result was better than other two biomarkers.

**Conclusion:** IL6 may be considered as a good diagnostic tool for neonatal sepsis. None of the biomarkers were able to prognosticate neonatal sepsis.

**Keywords:** Interleukin 1 beta (IL1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), neonatal sepsis, sepsis prognosis.

**Yazışma adresi:** Dr. Tapas Kumar Sabui. R.G. Kar Tıp Fakültesi, Pediatri Bölümü, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan.

**e-posta:** dr.tapaskumarsabui@gmail.com / **Geliş tarihi:** 15 Ağustos 2021; **Kabul tarihi:** 17 Eylül 2021

**Bu yazının atf künyesi:** Bhowmik A, Samanta M, Hazra A, Goswami A, Ray S, Sabui TK. Study to evaluate the role of TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6 in diagnosis and severity assessment of neonatal sepsis among term, appropriate for gestational age newborns. Perinatal Journal 2021;29(3):179–185. doi:10.2399/prn.21.0293002 Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293002

**ORCID ID:** A. Bhowmik 0000-0002-4740-653X; M. Samanta 0000-0001-9761-2672; A Hazra 0000-0003-3561-1365; A. Goswami 0000-0002-1992-2588; S. Ray 0000-0002-0030-3672; T. K. Sabui 0000-0003-0009-9074

## Giriş

Neonatal sepsis, dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.<sup>[1]</sup> Güney Asya, yılda 3.5 milyon neonatal sepsis vakasından sorumludur. Sepsis, Hindistan'da neonatal mortalitenin ikinci en yaygın nedenidir.<sup>[2]</sup>

Neonatal sepsisteki temel problem, tespiti zor ve spesifik olmayan birçok semptomla seyretmesidir. Yüksek şüphe indeksi, erken sepsis tanısı için gereklidir.<sup>[3]</sup> Hastalığın şiddeti de olgular arasında önemli ölçüde değişmektedir. Bu yenidoğanların bazılarında, tedavi edilmediği takdirde hızlı şekilde şiddetli sepsise ve septik şoka geçiş olur.<sup>[4]</sup> Öte yandan, gereksiz antibiyotik kullanımına yönelik önemli bir endişe mevcuttur. Neonatal yoğun bakım ünitesinde antibiyotiklerin sık kullanılması yaygın bir uygulamadır. Çok sayıda ve daha yeni nesil antibiyotikler, sepsisin kesin kanıtı olmaksızın sık kullanılmaktadır ve böylece çoklu ilaca dirençli organizmalar ortaya çıkmaktadır.<sup>[5,6]</sup>

Bu sorun olasılıkla, sepsis tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına hiçbir iyi testin mevcut olmaması ile büyümektedir. Neonatal sepsis tanısı için altın standart kabul edilen kan kültürü en az 48 ila 72 saat sürerek zaman almaktadır ve değişken bir verime (%8–73) sahiptir.<sup>[7-9]</sup>

C-reaktif protein, prokalsitonin, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein gibi farklı biyobelirteçler, protein biyobelirteçleri, sitokinler, kemokinler ve hücre yüzeyi antijenleri, neonatal sepsis tanısındaki rolleri bakımından incelenmektedir.<sup>[10]</sup> Bu bakımdan tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) ve interlökin 6 (IL6), yakın tarihli çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar sergilemiştir; fakat bunların neonatal sepsis tanısı ve prognozundaki rolleri henüz kesinleşmemiştir.<sup>[11-14]</sup> Bu biyobelirteçlerin prognostik değeri çok az çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Farklı coğrafi bölgelerdeki çalışma sonuçları arasında da büyük farklılıklar mevcuttur.<sup>[11,12]</sup> Hindistan'da yapılan çalışmalar kısıtlıdır.<sup>[15,17,18]</sup> Çalışmamızda, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6'nın neonatal sepsis tanısındaki rolünü incelemeye ve sepsis şiddetini ve mortalitesini öngörüp öngöremediklerini değerlendirmeye çalıştık.

## Yöntem

Bu kesitsel çalışma, Aralık 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında Doğu Hindistan'daki bir üçüncü basamak eğitim hastanesinin Hasta Yenidoğan Bakım Ünitesinde gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlar

ile gerçekleştirildi. Kurumsal etik onay ve çalışma katılımcılarının ailelerinden aydınlatılmış onam alındı.

Neonatal sepsis için geçerli bir tanım bulunmadığından; hasta geçmişi, belirli risk faktörleri, klinik özellikler ve iki ayrı kıdemli hekimin pozitif sepsis tarama sonucuna göre tanı konulmaktadır. İlgili geçmiş bilgileri arasında, süt emememe, letarji, dinmeyen ağlama, anormal hareket ve anormal cilt rengi yer almaktadır. Kaydedilen erken başlangıçlı sepsise yönelik risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı (<2500 g) veya prematürite, doğumdan önceki 2 hafta içinde bakteriyel enfeksiyon kanıtıyla birlikte annede ateşli hastalık, kötü kokulu ve/veya mekonyum lekeli salgı, 24 saatten uzun bir süre boyunca membran rüptürü, doğum esnasında tek kirli veya 3'ten fazla steril vajinal muayene, uzamış doğum (doğumun birinci ve ikinci aşamalarının toplamının 24 saatten fazla olması) ve perinatal asfiksiydi.<sup>[19]</sup> Sepsisin klinik belirtileri arasında şunlar yer almaktadır: apne, taşipne (>60/dk), burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz, bradikardi (<100/dk), taşikardi (>180/dk), karın şişliği, hipotoni, nöbetler ve uzamış kapiller yeniden dolum süresi (2 saniyeden fazla). Sepsis taramasının çeşitli bileşenleri ise toplam lökosit sayısı (<5000/mm<sup>3</sup>), mutlak nötrofil sayısı (Manroe tablosuna göre düşük sayılar<sup>[20]</sup>), olgunlaşmamış toplam nötrofil oranı (>0.2), mikro-eritrosit sedimentasyon oranı (1. saatte >15 mm) ve C-reaktif protein (>1 mg/dl) idi. Sepsis taramasının 2 veya daha fazla parametresi pozitif olduğunda, taramanın pozitif olduğu düşünüldü.<sup>[7,8,21]</sup> Pozitif sepsis tarama sonucunun yanı sıra bu klinik özelliklerden herhangi birinin varlığında sepsis tanısı konuldu. Pozitif sepsis taraması ile erken başlangıçlı sepsis için ikiden fazla risk faktörü olan yenidoğan, asemptomatik olsa da neonatal sepsis olarak kabul edildi.

Sepsis tanısı almış gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlar, amaçlı örnekleme ile çalışmaya dahil edildi. Konjenital malformasyonu, TORCH kompleksiyle ilişkili konjenital enfeksiyonları ve immün yetmezlik şüphesi olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Preterm veya gestasyonel yaşına göre küçük olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma tarihlerinde art arda bu kriterleri karşılayan tüm yenidoğanlar sepsis grubuna dahil edildi. Aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, neonatal konjenital hastalık taraması için rutin kan alımı esnasında aynı hastanenin aynı ünitesindeki, gestasyonel yaşına göre normal olan tüm sağlıklı term yenidoğanlardan sitokinler için kan örneği de alındı.

Çalışmaya dahil edildikten hemen sonra ve antibiyotiklere başlamadan önce kültür duyarlılığı ve sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10) seviyeleri için tam kan örnekleri alındı. Kan kültürü otomatik bir sistemle gerçekleştirildi (BACT/ALERT® 3D; bioMerieux SA, Marcy l'Etoile, Fransa). Sitokinler için kan örneği 15 dakika boyunca 2500 rpm'de santrifüjlendi. Ayrılmış serum -80°C'de saklandı. TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 seviyeleri üreticinin talimatına göre ELISA ile hesaplandı (Raybiotech Inc., Peachtree Corners, GA, ABD). Her bir sitokin seviyesi, ELISA okuyucu (Tecan, İsviçre) ile 450 nm'de ölçüldü. Her bir sitokin için gerekli serum örneği 100  $\mu$ L idi. TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 için tespit edilebilen minimum aralık sırasıyla 30 pg/ml (30–6000 pg/ml), 0.3 pg/ml (0.3–100 pg/ml) ve 3 pg/ml (3–1000 pg/ml) idi. Yenidoğanlar, kanıtlanmış sepsis (kan kültürü pozitif), şüpheli sepsis (kan kültürü negatif) ve kontrol (sağlıklı yenidoğanlar) olarak gruplandırıldı. Sepsis şiddeti tanı esnasında SNAP II skoru ile değerlendirildi.  $\geq$ 40 puan şiddetli sepsis olarak kabul edildi.<sup>[22]</sup> Tüm bu bebekler, prospektif olarak nihai sonuç için takip edildi: tedavi edilmiş/mortalite

Veriler, normal şekilde dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olmak üzere rutin betimleyici istatistikler ile özetlendi. Sayısal değişkenler, gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından uygun bir post-hoc testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için Fisher kesinlik testi veya Pearson ki kare testinden faydalanıldı. Analiz için SPSS Statistics sürüm 17 (SPSS Inc., 2008, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

Ayrıca, bu üç biyobelirtecin (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6) en az %70 duyarlılık ve özgüllük ile sepsis gelişimini ön-

görüp öngöremediğini belirlemek için ROC (*receiver operating characteristic*) eğrisi analizini denedik. Hayatta kalan ve mortalite gruplarında bu biyobelirteçlerin hastalık şiddetine yönelik seviyelerindeki farklılıklar da değerlendirildi.

## Bulgular

Şüpheli sepsisi olan 40 hastanın 20'sinde kültür pozitif (kanıtlanmış sepsis), kalan 20 hastada ise kültür negatif (şüpheli sepsis). Kontrol grubuna 20 normal bebek dahil edildi. Hastaların yaklaşık %50'sinde (n=21/41) erken başlangıçlı sepsis mevcuttu. Doğum ağırlığı, normal, şüpheli sepsis ve kanıtlanmış sepsis gruplarında ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri sırasıyla 2863.5 $\pm$ 464.0 g, 2632.2 $\pm$ 304.3 g ve 2607.0 $\pm$ 271.1 g idi. Bu gruplarda gestasyonel yaş sırasıyla 38.30 $\pm$ 1.4, 38.1 $\pm$ 1.0 ve 37.8 $\pm$ 1.0 haftaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Referans değeri özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Yirmi kültür pozitif hastada tespit edilen organizmalar, Klebsiella (9), Acinetobacter (3), *E. coli* (2), Pseudomonas (2), Enterokok (2) ve *Staphylococcus aureus* (2) idi. Sepsis grubunda lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, olgunlaşmamış toplam nötrofil oranı, eritrosit sedimentasyon oranı ve C-reaktif protein seviyelerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri sırasıyla 10668.8 $\pm$ 7224.9/mm<sup>3</sup>, 6007.6 $\pm$ 5397.9/mm<sup>3</sup>, 0.24 $\pm$ 0.16, birinci saatte 13.0 $\pm$ 5.8 mm ve 2.2 $\pm$ 1.7 mg/dl idi.

Farklı gruplarda TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 değerleri **Tablo 2** ve **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Kan kültürü raporuna bakılmaksızın, sepsis grubu ve normal yenidoğanlar arasında tüm 3 sitokin seviyesinde istatistiksel

**Tablo 1.** Üç grubun referans değeri özellikleri.

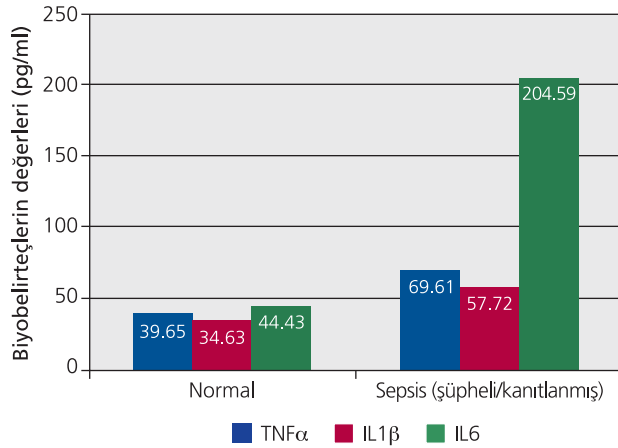
		Normal	Kültür negatif sepsis	Kültür pozitif sepsis	p
Toplam sayı		20	20	20	
Sepsis türü	Erken başlangıçlı		10 (%50)	11 (%55)	
	Geç başlangıçlı	0	10 (%50)	09 (%45)	
Doğum ağırlığı (g)		2863.5 $\pm$ 464.0	2632.2 $\pm$ 304.3	2607.0 $\pm$ 271.1	0.079
Gestasyonel yaş (hafta)		38.3 $\pm$ 1.4	38.1 $\pm$ 1.0	37.8 $\pm$ 1.0	0.463
Cinsiyet	Erkek	13 (%65.0)	15 (%75.0)	16 (%80.0)	0.551
	Kız	7 (%35.0)	5 (%25.0)	4 (%20.0)	
Doğum şekli	Normal	12 (%60.0)	8 (%40.0)	10 (%50.0)	0.441
	Sezaryen	8 (%40.0)	12 (%60.0)	10 (%50.0)	

**Tablo 2.** Üç çalışma grubu arasında biyobelirteç seviyelerinin karşılaştırılması.

	Normal	Şüpheli sepsis	Kanıtlanmış sepsis	Genel karşılaştırma için p	Normale karşı şüpheli sepsis için p	Normale karşı kanıtlanmış sepsis için p	Şüpheli sepsise karşı kanıtlanmış sepsis için p
TNF $\alpha$ (pg/ml)	39.7 $\pm$ 21.5	70.8 $\pm$ 26.4	68.4 $\pm$ 26.2	<0.001	0.01	0.002	0.948
IL1 $\beta$ (pg/ml)	34.6 $\pm$ 20.9	53.5 $\pm$ 23.5	62.0 $\pm$ 33.7	0.006	0.073	0.005	0.575
IL6 (pg/ml)	44.4 $\pm$ 33.0	185.0 $\pm$ 166.1	224.2 $\pm$ 174.1	<0.001	0.007	<0.001	0.652

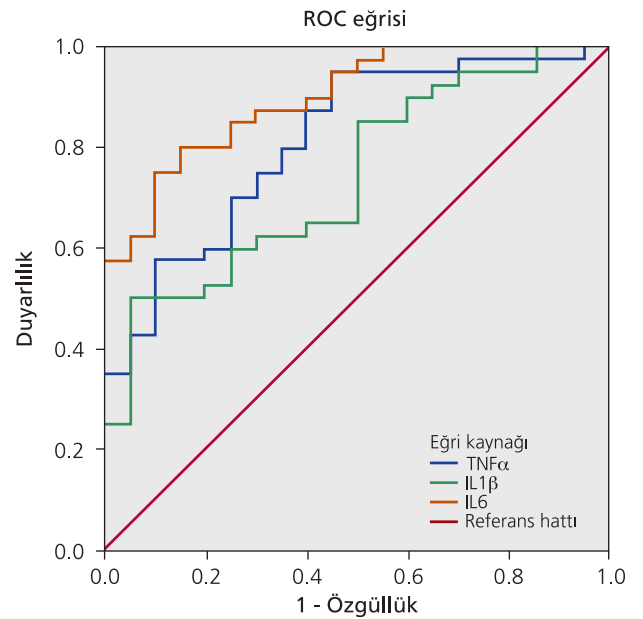
olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0.05$ ). Ancak şüpheli ve kanıtlanmış sepsis grupları arasında plazma sitokin seviyeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

ROC analiziyle değerlendirilen biyobelirteçlerin her birinin sepsis tanısı (hem şüpheli hem kanıtlanmış) yönünden faydası, eğri altındaki alanı (AUC) göstererek TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 için sırasıyla 0.814, 0.740 ve 0.899 olarak bulundu. ROC eğrisinde değerlendirilen kriter değeri, TNF $\alpha$  için  $>36.8$  pg/ml (duyarlılık %95, özgüllük %55), IL1 $\beta$  için  $>56.5$  pg/ml (duyarlılık %50,

**Şekil 1.** Normal yenidoğanlar ile sepsisli yenidoğanlar arasında biyobelirteçlerin ortalama farkını gösteren çubuk grafik.

özgüllük %95) ve IL6 için  $>61.8$  pg/ml'ydi (duyarlılık %80, özgüllük %85). Bu nedenle, yalnızca IL6 yenidoğanlarda sepsis tanısı için tatmin edici duyarlılık ve özgüllük değerleri sundu (**Tablo 3** ve **Şekil 2**).

Şiddetli sepsis ve şiddetli olmayan sepsis grupları arasında herhangi bir biyobelirteç seviyesinde istatistiksel

**Şekil 2.** Referans hattıyla üç sitokinin ROC eğrisi.**Tablo 3.** Neonatal sepsise tanı koymada üç biyobelirtecin performansını gösteren ROC eğrisi analizi.

	TNF $\alpha$	IL1 $\beta$	IL6
%95 güven aralığı ile ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0.814 (0.692 ila 0.903)	0.740 (0.611 ila 0.845)	0.899 (0.793 ila 0.962)
Kriter (eşik) değeri (pg/ml)	$>36.8$	$>56.5$	$>61.8$
%95 güven aralığı ile duyarlılık (%)	95.0 (83.1 ila 99.4)	50.0 (33.8 ila 66.2)	80.0 (64.4 ila 90.9)
%95 güven aralığı ile özgüllük (%)	55.0 (31.5 ila 76.9)	95.0 (75.1 ila 99.9)	85.0 (62.1 ila 96.8)

**Tablo 4.** Farklı sonuç gruplarında biyobelirteçlerin değerleri.

	SNAP II skoruyla değerlendirilmiş hastalık şiddeti ( $\geq 40$ seviyesi şiddetli sepsise işaret eder)			Sağ kalmam / mortalite		
	Şiddetli sepsis (n=15)	Şiddetli olmayan sepsis (n=25)	p	Sağ kalan (n=16)	Sağ kalmayan (n=24)	p
TNF $\alpha$ (pg/ml)	72.2 $\pm$ 22.9	65.3 $\pm$ 30.8	0.427	72.1 $\pm$ 23.2	65.9 $\pm$ 30.1	0.465
IL1 $\beta$ (pg/ml)	49.8 $\pm$ 22.3	62.5 $\pm$ 31.8	0.181	62.6 $\pm$ 31.0	50.4 $\pm$ 24.9	0.195
IL6 (pg/ml)	237.6 $\pm$ 194.5	184.8 $\pm$ 152.8	0.345	188.6 $\pm$ 155.5	228.7 $\pm$ 190.4	0.470

olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Ayrıca, mortalite tahmini yönünden de üç biyobelirtecin herhangi biri ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bulgular yoktu (Tablo 4).

### Tartışma

Çalışmamızda, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 biyobelirteçlerinin değerlerinin sağlıklı yenidoğanlara kıyasla sepsisli yenidoğanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulduk. IL6'nın makul duyarlılık ve özgüllük değerleri ile neonatal sepsis için tanılayıcı kapasitesi olduğunu tespit ettik. Ancak biyobelirteçlerin hiçbiri, tedavi desteği ve mortalite yönünden sepsis şiddetini tahmin edemedi.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalar, neonatal sepsis tanısında bu biyobelirteçlerin bazı önemli roller oynadığını göstermiştir, ancak çalışmalar arasında duyarlılık, özgüllük ve eşik değerleri yönünden çeşitlilik mevcuttu. Bokun ve ark.'nın,<sup>[11]</sup> neonatal sepsisin tanılama belirteci olarak TNF $\alpha$  üzerine yaptığı son meta analizde, kuzey yarımkürede yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı için karma duyarlılığın %84.0 ve özgüllüğün %83.3 olduğunu, güney yarımkürede yapılan çalışmalarda ise bu değerlerin sırasıyla %68.0 ve %88.5 olduğunu bildirmiştir. Erken başlangıçlı sepsisin tanısı için karma duyarlılık %66.1 ve özgüllük %75.6 idi.<sup>[11]</sup> Çalışmamızda, sepsis türüne bakılmaksızın neonatal sepsis tanısı koymada TNF $\alpha$  belirtecinin %95 duyarlılığa ve %55 özgüllüğe sahip olduğunu bulduk.

Atici ve ark.,<sup>[23]</sup> neonatal sepsiste IL1 $\beta$  seviyesinin azaldığını bulurken, diğer çalışmalar yükseldiğini bulmuştur.<sup>[14,24]</sup> Ayazi ve ark., IL1 $\beta$  biyobelirtecinin neonatal sepsis tanısında %27 duyarlılığa ve %70 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuştur.<sup>[24]</sup> Öte yandan, kendi çalışmamızda IL1 $\beta$  seviyelerinin %50 duyarlılık ve %95 özgüllük ile neonatal sepsiste arttığını bulduk.

IL6, bugüne kadar en kapsamlı şekilde çalışılan interlökindir. Farklı eşik değerleri ile (10–100 pg/ml), farklı çalışmalarda neonatal sepsis tanısı için %71–100 duyarlılığa ve %47–95 özgüllüğe sahiptir.<sup>[12]</sup> IL6 çok kısa bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle 24–48 saat içinde duyarlılıkta azalma sergilemektedir.<sup>[25]</sup> TNF $\alpha$  ve IL6'yı inceleyen bazı çalışmalar, tek biyobelirteç tanılama aracı olarak TNF $\alpha$ 'nın IL6'dan daha iyi olduğunu göstermiştir.<sup>[17,26]</sup> Debont ve ark.'nın çalışmasında, sepsis tanısı için IL6 seviyeleriyle birlikte TNF $\alpha$ , %60 duyarlılık ve %100 özgüllük sergilemiştir.<sup>[27]</sup> Çalışmamızda TNF $\alpha$  için iyi bir duyarlılık fakat düşük bir özgüllük seviyesi tespit ettik, öte yandan IL1 $\beta$  iyi bir özgüllüğe fakat düşük bir duyarlılığa sahipti. IL6'nın maksimum AUC (0.899) ile makul seviyede duyarlılığa (%80) ve özgüllüğe (%86) sahip olduğunu bulduk. Bu nedenle IL6'nın, neonatal sepsis tanısı için üç biyobelirteç arasında en iyi tek biyobelirteç olduğu düşünülebilir.

Yayınlanan birkaç çalışma, bu belirteçlerin seviyelerindeki artış ile sepsis şiddeti arasındaki prognostik ilişkiye dikkat çekmiştir. Girardin ve ark.,<sup>[16]</sup> enfeksiyon yönünden risk altında olan yenidoğanlarda sepsisin gelişimi sırasında sepsis şiddeti ve mortalite oranı ile TNF $\alpha$  serum seviyeleri arasında doğrudan bir korelasyon olabileceğini göstermiştir. Sepsisli yetişkinlere yönelik çalışmalar, artan IL6 seviyesinin daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>[28]</sup> Yayınlanmış literatürde yapılan kapsamlı araştırma sonrasında bile, IL1 $\beta$ 'nin prognostik değerine yönelik herhangi bir veriye rastlayamadık. Ancak sepsisli yenidoğanlara yönelik analizimizde, artmış biyobelirteç seviyeleri ile sepsis şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulamadık.

Daha önceki çalışmalarda, akut ve post-akut aşamada ve ayrıca tedavide biyobelirteçlerin seviyesinde fark ortaya konmuştur.<sup>[14,29]</sup> Ancak çalışmamız kesitsel bir ça-



lişma olduğu için seri ölçümler yapmadık ve bu nedenle hastalık seyri sırasında biyobelirteç seviyelerinde değişiklik tespit etmedik. Prematürite ve gestasyonel yaşına göre küçük olmak neonatal sepsise yönelik risk faktörleri olarak bilirse de, bu faktörlerde biyobelirteç seviyelerindeki varyasyon olasılığı nedeniyle bu risk faktörlerini çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamızı sadece gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarla yaptığımız için, bu biyobelirteçlerin preterm ve gestasyonel yaşına göre küçük yenidoğanlar üzerindeki rolünü değerlendirmedik. Daha hassas bir popülasyon olduklarından, bu yenidoğan gruplarına yönelik ek çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç

TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve IL6 neonatal sepsisi tahmin edemese de, gestasyonel yaşına göre normal olan term bebeklerde neonatal sepsis tanısında iyi bir role sahiptir. Tüm bu biyobelirteçler neonatal sepsiste anlamlı şekilde yükselmiştir ve IL6, makul seviyede duyarlılık (%80) ve özgüllük (%85) ile tanılama faydasına sahip olabilir.

**Fon Desteği:** Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

**Etik Standartlara Uygunluk:** Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

### Kaynaklar

- Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet* 2014; 384:189–205. [PubMed] [CrossRef]
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015;385(9966):430–40. [PubMed] [CrossRef]
- Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2015;61:1–13. [PubMed] [CrossRef]
- Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep* 2014;6:67. [PubMed] [CrossRef]
- Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic prescribing pattern in a tertiary level neonatal intensive care unit. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):FC21–4. [PubMed] [CrossRef]
- Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1047–51. [PubMed] [CrossRef]
- Sharma A, Kutty CV, Sabharwal U, Rathee S, Mohan H. Evaluation of sepsis screen for diagnosis of neonatal septicemia. *Indian J Pediatr* 1993;60:559–63. [PubMed] [CrossRef]
- Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1989;26:156–60. [PubMed]
- Varsha, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Validity of hematologic parameters in identification of early and late onset neonatal infection. *Indian J Pathol Microbiol* 2003;46:565–8. [PubMed]
- Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microb Pathog* 2017;107:234–42. [PubMed] [CrossRef]
- Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:471463. [PubMed] [CrossRef]
- Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: a systematic review. *Pediatr Neonatol* 2018;59:329–38. [PubMed] [CrossRef]
- Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, Ahani A, Roshandel G. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr* 2011;21:411–7. [PubMed]
- Citak Kurt AN, Denizmen Aygun A, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:31397. [PubMed] [CrossRef]
- Basu S, Agarwal P, Anupurba S, Shukla R, Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. *J Perinatol* 2015;35:855–61. [PubMed] [CrossRef]
- Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumour necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990;149:645–7. [PubMed] [CrossRef]
- Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, Narayana PS, Gowdara V, Nataraj SM, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis—a case control study. *PLoS One* 2013;8(7):e68426. [PubMed] [CrossRef]
- Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SB, Shankar SL. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as early markers of neonatal sepsis. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5):DC13–7. [PubMed] [CrossRef]
- Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Predictive perinatal score in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 1994;40:365–8. [PubMed] [CrossRef]

20. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89–98. [PubMed] [CrossRef]
21. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:362–6. [PubMed] [CrossRef]
22. Sundaram V, Dutta S, Ahluwalia J, Narang A. Score for neonatal acute physiology II predicts mortality and persistent organ dysfunction in neonates with severe septicemia. *Indian Pediatr* 2009;46:775–80. [PubMed]
23. Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1996;85:371–4. [PubMed] [CrossRef]
24. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahanihashemi H, Esmailzadehha N, Mosaferrad N. Comparison of serum IL-1beta and C reactive protein levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Infez Med* 2014;22:296–301. [PubMed]
25. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77(3):F221–7. [PubMed] [CrossRef]
26. Kocabaş E, Sarıkçioğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:7–20. [PubMed]
27. de Bont ES, Martens A, Vanraan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic-value of plasma-levels of tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatrica* 1994;83:696–9. [PubMed] [CrossRef]
28. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991;91: 23–9. [PubMed] [CrossRef]
29. Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, Anokhin VA, Andreeva AA, Lombardi VC, et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *J Immunol Res* 2017;2017:8601063. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.